

ICTUSUL CRIPTOGENIC. Revista literaturii

Elena Manole¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Natalia Șalari¹ – asistent,

Olesea Odainic² – medic neurolog, dr. șt. med.,

Rodica Luchianciuc¹ – doctorand,

¹Catedra de neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din RM

tel. 022829074, natalia.salari@usmf.md

Rezumat

În literatura de specialitate ictusul criptogenic este interpretat ca un eveniment neurologic de focar, survenit acut, în absența unei cauze identificabile (ateroscleroza arterei carotide, fibrilația atrială, trombi intracardiaci). Accidentul vascular cerebral criptogenic reprezintă după diferite surse 25-30% din toate accidentele vasculare cerebrale ischemice, în ciuda metodelor moderne de diagnostic. El este mai des întâlnit la persoanele tinere și cel mai des este determinat de cardioembolism, angiopatie sau coagulopatie. Strategii specifice de profilaxie și tratament a ictusului criptogenic încă nu sunt întocmite. În prezent se derulează studii clinice promițătoare care tind să determine tactici de diagnostic adecvate și măsuri terapeutice eficiente.

Cuvinte-cheie: ictus criptogenic, fibrilație atrială paroxistică, foramen oval persistent

Summary. The cryptogenic stroke. Literature review

The cryptogenic stroke is defined as a sudden focal neurological event in the absence of an identifiable cause such

as ipsilateral carotid lesion, atrial fibrillation, intracardiac thrombus. Cryptogenic strokes account for almost a quarter of ischemic strokes despite modern diagnostic evaluation. They are more frequent in younger than older patients and most frequently due to cardiac embolism, vasculopathy and coagulopathy. Specific strategies for prevention and treatment of cryptogenic stroke are still not elaborated. At the moment, promising clinical trials are on going that tend to appropriate diagnostic tactics and effective therapeutic measures.

Key words: cryptogenic stroke, paroxysmal atrial fibrillation, patent foramen ovale

Резюме. Криптогенный инсульт. Обзор литературы

В специализированной литературе криптогенный инсульт интерпретируется как очаговый неврологический случай, острого происхождения при отсутствии определенной причины, как например атеросклероз сонной артерии, мерцательная аритмия, внутрисердечный тромб. Криптогенный инсульт составляет почти четверть ишемических инсультов, несмотря на современные методы диагностики. Чаше встречается у молодых людей и часто определяется кардиоэмболией, ангиопатией или коагулопатией. На данный момент нет конкретной стратегии для профилактики и лечения криптогенного инсульта. В настоящее время ведутся клинические исследования, которые должны составить соответствующую тактику диагностики и эффективных терапевтических мер.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, пароксизмальная фибрилляция предсердий, открытое овальное отверстие

Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă una dintre cauzele principale de morbiditate și mortalitate pe plan mondial [1]. Cauza ictusului ischemic nu este determinată în 25-30% cazuri, după evaluările de rutină [1-3]. Ictusul criptogenic (IC) conform clasificării TOAST poate fi în următoarele cazuri: când sunt două sau mai multe cauze identificate sau când factorul etiologic este nedeterminat, sau când evaluarea pacientului este incompletă [3].

În prezent nu există o definiție unanimă privind ictusul criptogenic. Cel mai des el este definit ca un eveniment cerebral de focar survenit acut în absența unei cauze cunoscute.

Studiile imagistice au arătat că ictusul criptogenic are multe aspecte topografice asemănătoare cu cel cardioembolic. Infarctele corticale au avut o pondere mai mare la pacienții cu IC decât la pacienții cu alte subtipuri de ictus, sugerând prezența unei surse embolice. Survenirea recurențelor ischemice în diferite bazine, moment caracteristic pentru IC, susține ipoteza mecanismului embolic [3].

În rezultatul multiplelor studii clinice efectuate s-au determinat posibilele cauze ale IC, care pot fi grupate în:

- cardiace (foramen ovale persistent (FOP), aneurism de sept interatrial, fibrilația atrială paroxismală, diskinezia regională a miocardului, dilatarea atriului stâng, valvulopatiile rare, tromb intraventricular, cardiomiopatia dilatativă, mixom atrial etc.);

- pulmonare (teleangiectazia ereditară Rendu-Osler, în care se afectează și plămânii, prin embolismul paradoxal din șunturile arterio-venoase pulmonare se poate provoca IC);

- vasculare (trombii murali din disecțiile de aortă/artere cerebrale, maladia Fabry și ateroscleroza vaselor mari și mici);

- coagulopatii ereditare și dobândite, venoase și arteriale (sindromul anticorpilor antifosfolipidici, lipoproteina A majorată, factorul V Leiden, hiperhomocisteinemia, deficitul de antitrombina-III, proteina-C, proteina-S, factor II; mutația genei de protrombină, polimorfismul factorului XIII și cancerul) [3].

Material și metode

Au fost analizate publicațiile de specialitate ce vizează ictusul criptogenic din anul 1993 până în prezent, în care sunt prezentate rezultatele și concluziile diferitor studii clinice și recomandările privind conduita terapeutică a pacienților cu ictus de cauză neclară.

Discuții

Presupusele mecanisme ale IC pot fi divizate în 3 categorii: 1) stări de hipercoagulabilitate cu sau fără FOP, 2) ateroscleroza aortei sau a vaselor supraaortale și 3) aritmiile oculte. Aceste categorii au o corelație cu vârsta, în așa fel că stările de hipercoagulabilitate și FOP mai des se întâlnesc la persoanele tinere, pe când aritmiile ascunse și boala aterosclerotică sunt detectate la persoanele mai în vârstă [4].

Emboliile paradoxale via FOP și fibrilația atrială paroxismală sunt considerate cele mai frecvente condiții ce provoacă ictusul criptogenic [3,4]. Deși în multe studii a fost raportată prevalența mare a FOP și a aneurismului de sept interatrial la pacienții cu IC, încă nu a fost demonstrată o corelație clară dintre prezența FOP și incidența ictusului ischemic [5]. La pacienții numai cu FOP riscul total de recurență este scăzut. Totuși, dacă FOP se asociază cu un aneurism de sept interatrial, o valvă Eustache, o rețea Chiari sau la pacienții care au suferit mai mult de un AVC, riscul de recurență poate fi substanțial [6].

Într-un studiu retrospectiv a 132 pacienți cu ictus criptogenic cu vârsta mai mică de 60 ani au fost înregistrați pacienți cu FOP izolat la 52%, cu aneurism

de sept interatrial izolat 19%, și cu ambele patologii 45%. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că la pacienții cu ambele anomalii riscul de a face un ictus recurent era mai mare decât la pacienții purtători de o singură patologie cardiacă [3,5]. Aneurismul de sept interatrial cu dimensiunea >10mm este asociat cu un risc mai mare pentru ictus [4,5].

Sunt descrise cazuri clinice de ictusuri criptogenice la pacienții cu FOP și sindromul May-Thurner, acesta din urmă fiind o condiție rară de tromboză venoasă profundă, determinată de comprimarea venei iliace comune stângi de către artera iliacă comună dreaptă [8].

Conform studiului EMBRACE (*30-day Cardiac Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation*) în care pacienții cu IC au fost monitorizați prin electrocardiografie (ECG) timp de 30 zile fibrilația atrială (FA) s-a depistat la 16% pacienți comparativ cu grupul de control, la care FA a fost determinată doar la 3,2% pacienți, evaluați prin Holter monitoring de 24 ore. Un alt studiu multicentric CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation*) a testat timp de 3 ani un cardiomonitor implantat care înregistrează ECG. Astfel, la sfârșitul studiului, la 30% din pacienții cu IC s-au depistat paroxisme de fibrilație atrială cu durată mai lungă de 6 minute [3,9]. Rezultatele acestor două studii au fost publicate în *New England Journal on Medicine* pe 26 iunie 2014. Importanța lor constă în posibila schimbare a conduitei terapeutice la pacienții depistați cu FA. Astfel profilaxia secundară poate fi efectuată cu anticoagulante orale (ACO) la bolnavii depistați cu paroxisme de FA cu o durată de câteva ore și la care tabloul imagistic are un pattern embolic al ictusului [10]. La administrarea ACO în aceste cazuri riscul recurenței se reduce cu 2-8% pe an [9,10].

Opinia experților diferă în ceea ce privește stabilirea duratei minime de FA necesare pentru justificarea terapiei cu anticoagulante. Se știe că FA de 5-6 minute este un predictor semnificativ pentru riscul eventualei ictus [9].

Investigațiile utile în evaluarea pacienților cu IC s-au dovedit a fi: echocardiografia transesofagiană (ETE), monitorizarea ECG îndelungată, angio-CT și angio-RMN a aortei și vaselor cerebrale, doppler transcranial, ultrasonografia venoasă, venografia, flebografia, testele de coagulare (profilul antifosfolipidic, homocisteinemia) [4].

Echocardiografia are o importanță mare în determinarea trombusului intracardiac și anomaliilor structurale ale cordului. La pacienții cu IC echocardiografia transesofagiană (ETE) a identificat o sursă potențială de embol cardiac în 57% în comparație cu 15% depistate prin echocardiografia transtoracică

(ETT). RMN cordului poate fi valoroasă în evaluarea pacienților pentru defectele cardiace venoase, anomaliile venelor pulmonare, tromb de atriu stâng și tumori cardiace [7].

Profilaxia secundară în majoritatea cazurilor se recomandă a fi efectuată cu dezagregante [9]. În cazul pacienților cu IC sau FOP asociat cu anevrism de sept interatrial profilaxia secundară se recomandă a fi făcută cu ACO. Terapia cu ACO la pacienții doar cu FOP nu este justificată [9,12]. Într-un studiu comparativ, în care au fost incluși 576 pacienți cu FOP, profilaxia secundară cu aspirină s-a dovedit a fi la fel de eficientă cu cea efectuată cu warfarină [14]. Nu a fost demonstrată superioritatea ACO vs. agenților antiplachetari și în cazurile pacienților cu ateroscleroza vaselor magistrale și la cei cu sindrom antifosfolipidic [11,16].

Închiderea endovasculară a FOP cu sau fără anevrism septal este rezonabilă la pacienții cu AVC recurent pe fondal de doze terapeutice de ACO și la cei la care tratamentul cu ACO este contraindicat [17].

Concluzii:

Dificultatea stabilirii factorului etiologic la pacienții cu ictus criptogenic poate fi explicată prin:

- faptul că acesta poate fi reversibil și, investigația este efectuată nu în timpul potrivit;
- cauzele ictusului nu sunt îndeajuns studiate;
- unele cauze rămân a fi necunoscute.

Literatura de specialitate relatează ca ictusurile criptogenice sunt mai frecvent provocate prin mecanismul cardioembolic în cadrul paroxismelor de fibrilație atrială și embolii paradoxale. Din acest motiv unii savanți propun schimbarea noțiunii de „ictus criptogenic” în „ictus ischemic de cauză embolică necunoscută” [18].

Studiile CRYSTAL AF și EMBRACE sugerează că fibrilația atrială este un factor de risc modificabil important pentru recurențele de ictus ischemic și prezența ei trebuie ținută monitorizată la persoanele cu riscul înalt. Din acest considerent, pacienții cu IC trebuie să fie monitorizați prin ECG cel puțin câteva săptămâni.

Având în vedere că rata ictusului criptogenic este de 25-30% și afectează cel mai des populația tânără, este necesară elaborarea unui ghid standardizat pentru diagnosticarea, tratamentul și profilaxia ictusului criptogenic.

Bibliografie

1. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gefeller O., Neundorfer B., Heuschmann P.U. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke sub-

types: a population-based study. *Stroke J Cerebral Circ.* 2001;32(12):2735–40.

2. Grau A.J., Weimar C., Buggle F., Heinrich A., Gortler M., Neumaier S., et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke J Cerebral Circ.* 2001;32(11):2559–66.

3. H. P. Adams, Jr, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon and E. E. Marsh. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24:35-41.

4. Mas J.L., Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French Study Group on patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Am Heart J.* 1995;130(5):1083–8.

5. L. Cabanes, J. L. Mas, A. Cohen, P. Amarenco, P. A. Cabanes, P. Oubary, F. Chedru, F. Guérin, M. G. Bousser and J de Recondo. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke.* 1993;24:1865-1873.

6. Anzola G.P., Giusti del Giardino L., Piras M.P. Patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1675–1677.

7. Palmieri V., Tufano A., Carmen Bonito M., Martino S., Sabatella M., Di Minno G., Celentano A. Right-to-left shunt, atrial septal aneurysm and thrombophilia in patients with cryptogenic stroke or TIA vs. those with venous thrombo-embolism. *Int J Cardiol.* 2008;130:99-102.

8. Kiernan T.J¹, Yan B.P., Cubeddu R.J., Rengifo-Moreno P., Gupta V., Inglessis I., Ning M., Demirjian Z.N., Jaff M.R., Buonanno F.S., Schainfeld R.M., Palacios I.F. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1502-4.

9. Sacco R.L., Adams R., Albers G., et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention:

the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke.* 2006; 37:577–617.

10. Halperin J.L. What can ongoing clinical trials of anticoagulants demonstrate? *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2009;10:610-5.

11. The WARSS, APASS, PICSS, HAS, and GENESIS Study Groups. The feasibility of a collaborative double-blind study using an anticoagulant. *Cerebrovasc Dis.* 1997; 7: 100–112.

12. Shunichi Homma, Ralph L. Sacco, Marco R. Di Tullio, Robert R. Sciacca and J.P. Mohr. Effect of Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105:2625-2631.

13. Tobis M.J., Azarbal B. Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headache? *Tex Heart Inst J.* 2005;32:362-5.

14. Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M., Levin B., Sacco R.L., Furie K.L., Kistler J.P., Albers G.W., Pettigrew L.C., Adams H.P. Jr, Jackson C.M., Pullicino P.; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345: 1444-51.

15. Wöhrle J. Closure of patent foramen ovale after cryptogenic stroke. *Lancet* 2006;368:350-352.

16. Tunick P.A., Nayar A.C., Goodkin G.M., Mirchandani S., Francescone S., Rosenzweig B.P., Freedberg R.S., Katz E.S., Applebaum R.M., Kronzon I.; NYU Atheroma Group. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol.* 2002;90:1320-5.

17. O’Gara P.T., Messe S.R., Tuzcu E.M., Catha G., Ring J.C.; American Heart Association; American Stroke Association; American College of Cardiology Foundation. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53: 2014-8.

18. Robert G. Hart, Hans-Christoph Diener, Shelagh B. Coutts, J. Donald Easton, Christopher B. Granger, Martin J. O’Donnell, Ralph L. Sacco, Stuart J. Connolly, for the Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38.